Aus der Medizinischen Klinik des Bürgerspitals Basel
(Vorsteher: Professer Dr. R. Staehelin)

Hypophysäre Kachexie mit atypischen Symptomen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ZYGMUNT HIMEL
aus
Drohobycz
(Polen)

STETTEN/BASEL 1939
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. STAEHELIN

Tag der Promotion: 27. April 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546711_0085

Geschichtliches und allgemeine Symptomatologie.

Die hypophysäre Kachexie (Kachexia hypophyseopriva seu pituitaria), auch Dystrophia maranto-genitalis genannt, wurde von *M. Simmonds* als erstem genau beschrieben und mit einem Ausfall der Hypophyseninkrete in Zusammenhang gebracht. Das Bild der Krankheit war zwar schon früher aus zahlreichen Tierversuchen bekannt, einzelne entsprechende klinische Beobachtungen waren auch in der Literatur verstreut niedergelegt (*Virchow, Ponfick, Sourdel*). *Simmonds* hat sie aber als erster geordnet mitgeteilt. Es handelt sich um einen durch sonst nichts erklärbaren und häufig zur schwersten Kachexie führenden Fettschwund, der mit anschließendem Ausfall der Keimdrüsenfunktion sowie Atrophie derselben und mit Zeichen eines frühen Seniums einhergeht. Das Krankheitsbild wird oft durch auffallende Adynamie und unmotiviertes Ausfallen der Zähne eingeleitet. Die Patienten sind dabei blaß, die Körpertemperatur ist auffallend niedrig. Auch eine ausgesprochene Schlafsucht kann vorhanden sein. Der Grundumsatz ist meist beträchtlich herabgesetzt, ebenso der Blutzuckergehalt und der Blutdruck.

Nach den Angaben von *Eppinger* scheint das weibliche Geschlecht öfter von der Krankheit befallen zu sein als das männliche. Die Erkrankung tritt auch nicht selten im Anschluß an die Gravidität auf. Was die psychischen Veränderungen betrifft, so kommen geistige Trägheit, Apathie, Abnahme der Intelligenz und des Gedächtnisses, sogar halluzinatorische Verwirrtheitszustände vor.

In der Mehrzahl werden Individuen vom dritten bis zum vierten Lebensjahrzehnt befallen. Es wurden aber auch Fälle bei viel älteren Personen, sowie auch bei Kindern beobachtet. So sah *Simmonds* ein neunjähriges Kind und *Formanek* ein achtzehnjähriges Mädchen an hypophysärer Kachexie erkranken.

Die Prognose der hypophysären Kachexie ist von den der Erkrankung zugrunde liegenden pathologischen Prozessen, dem Alter und der allgemeinen Reaktionsfähigkeit des betroffenen Organismus abhängig. Die meisten schweren Fälle enden nach einigen Jahren infolge der immer fortschreitenden Kachexie letal, leichte Fälle können aber jahrelang stationär bleiben.

Therapeutisch wurden bei noch nicht zu stark fortgeschrittenen Fällen mit Vorderlappenextrakten Rückbildung einzelner Symptome, Besserung des Allgemeinbefindens und auch Gewichtszunahmen erzielt (*Eppinger*). Glänzende Erfolge hat *Kylin* mit Transplantationen von Kalbshypophysen erreicht.

Die anatomische Grundlage der hypophysären Kachexie können alle pathologischen Vorgänge bilden, welche den Untergang von Hypophysenvorderlappengewebe verursachen. Als solche können wir die folgenden nennen:

Traumen, Blutungen, anämische Infarkte, leukämische Infiltrate, sowohl spezifische, als auch nicht spezifische Entzündungen, die Ausklänge derselben, primäre und metastatische Neubildungen und Parasiten.

Daß der Schwund des Vorderlappengewebes die anatomische Grundlage der hypophysären Kachexie bilde, hat schon *Simmonds* im Jahre 1914 erkannt.

Die Ergebnisse der Hypophysenentfernung im Tierversuch haben interessante Resultate gezeitigt. Die Wachstumsstörungen und die Störungen im Stoffwechsel, welche nach Entfernung der Adenohypophyse auftreten, erklärt *Aschner* als Folge der Vorderlappenausschaltung. Derselbe Eingriff ruft bei erwachsenen Hunden nur eine geringe Genitalatrophie hervor. Die alleinige Entfernung des Hinterlappens führt dagegen nicht zu den eben erwähnten Wachstumsstörungen, obwohl dabei stets auch der Mittellappen mit abgetragen wird (*Aschner*). Aus den Folgen einer Vorderlappenabtragung, die bei jungen Tieren einen infantilen Zustand des Genitale hervorruft, kann man auf enge Beziehungen zwischen Geschlechtsfunktion und Vorderlappentätigkeit schliessen.

Bei einer infantilen Ratte bewirkt die Abtragung der Adeno- und Neurohypophyse ein Zurückbleiben im Wachstum und in der Entwicklung der Keimdrüsen. Der gleiche Eingriff ruft bei erwachsenen Ratten Kachexie, Atrophie der Nebennierenrinde, der Schilddrüse und der Keimdrüsen hervor.

Während aber beim Tier der Verlust des Vorderlappens mit dem Weiterleben vereinbar ist, führt die beim Menschen durch Vorderlappenverlust hervorgerufene Kachexie langsam fortschreitend zum Tode.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle gehören meistens zu den typischen, die sich fast alle durch die charakteristischen Symptome wie: allgemeine Schwäche, starke Abmagerung, Haarausfall, Fehlen der Schamhaare und Cilien, Herabsetzung des Grundumsatzes, Blutdruckes und Blutzuckers und der Körpertemperatur, sowie auch Anämie und Somnolenz auszeichnen. Diese Symptome wiesen die Fälle auf, welche u. a. von *Keilman, Graubner, Silver, Hautschmann, Aitken, Zondek* publiziert wurden.

Außer den eben erwähnten Fällen wurden aber auch solche veröffentlicht, die vom schematischen Bild der *Simmond*'schen Erkrankung abweichen.

Dazu gehören die von *Jacob* beobachteten und publizierten 2 Fälle mit klinischen, psychischen und neurologischen Anomalien. Weiter die von *K. Herman* veröffentlichten Fälle, von denen zwei einen schwach erhöhten Blutzucker aufwiesen. Es handelte sich um eine 20 jährige Frau mit 120 mg% Blutzucker und um einen 45 jährigen Mann mit 123 mg % Blutzucker. Von den 15 durch *Boenheim* und *Heinmann* veröffentlichten Fällen zeigen 7 einen unverminderten Grundumsatz, was vom typischen Bild der hypophysären Kachexie abweicht. Ein Fall wies eine Erhöhung des Grundumsatzes um 10 %, ein anderer um 9 % und ein dritter um 8 ½ % auf. 4 Fälle zeigten so geringe Verminderung (nicht unter minus 10 %), daß die Autoren diesen Grundumsatz als normal bezeichneten. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte der eben genannten Fälle waren normal (80—100 mg%). Die Belastungskurven verliefen zwar verschieden, aber nicht pathologisch. *Tauber* beschreibt einen Fall, bei dem infolge des Fehlens der Kachexie, also eines der Hauptsymptome, die Diagnose erst bei der Autopsie gestellt wurde. Da das Fehlen der Kachexie schon öfter erwähnt wurde *(Jacob, Tauber, Maresch),* hat auch *Lichtwitz* vorgeschlagen, den Namen hypophysäre Kachexie fallen zu lassen und nur von *Simmond*'scher Krankheit zu sprechen.

Im Folgenden soll ein ungewöhnlicher Krankheitsfall einer hypophysären Kachexie beschrieben werden.

Kranken-Geschichte:

Schumacher Elise, geboren am 22. IV. 1880; Hausfrau.

Eingeliefert am 22. II. 1936.

Familienanamnese: Der Vater starb mit 55 Jahren an einer Blasenoperation (möglicherweise Prostatahypertrophie), die Mutter mit 56 Jahren an Hirnschlag. Ein Bruder starb an Diabetes, ein anderer an unbekannter Todesursache. Acht Geschwister leben und sind gesund. Keine Tuberkulose, kein Carcinom in der Familie.

Persönliche Anamnese: Kinderkrankheiten: Masern und Keuchhusten. Im Jahre 1918 Grippe. Vor ungefähr 14 Jahren angeblich eine große Struma mit Flüssigkeit. Pat. gibt an, „Strumasol" eingerieben zu haben, worauf angeblich die Struma zurück ging. Die Menarche trat im 15. Lebensjahr ein, seither hat die Pat. eine regelmäßige 4-wöchentliche Periode (3 Tage, starke Blutungen, keine Schmerzen); Klimakterium mit 51 Jahren. Pat. war achtmal schwanger. Sieben normale Geburten, eine Totgeburt. Im Jahre 1931 oder 1932 weilte sie wegen eines eingeklemmten Bruches auf der chirurgischen Klinik.

Seit Juli vergangenen Jahres leidet Pat. an heftigen Schmerzen wegen Ulcera cruris an beiden Beinen. In letzter Zeit konnte Pat. nicht mehr gehen. Keine Herzbeschwerden. Sie konnte früher immer gut Treppensteigen und arbeiten. Seit 3 Monaten hat sie 4 kg an Gewicht verloren. Seither leidet sie hie und da unter Herzklopfen. Die Zähne sollen der Pat. schon vor Jahren ausgefallen sein, genaue Zeit kann sie nicht angeben.

Appetit: gut, kein Brechreiz.

Stuhl: regelmäßig, nie schwarz.

Diurese: gut, normal.

Schlaf: gut, nur gestört durch Schmerzen.

Status praesens (vom 24. II. 1936):

Weibliches Individuum von kleiner Statur, in stark reduziertem Kräftezustand und kachektischem Ernährungszustand (36,8 kg). Haut blaß und schlaff, Muskulatur atrophisch, Körperbau grazil.

Sensorium und *Psyche:* frei.

Kopf: frei beweglich, Gesicht blaß, eingefallen. Ohren und Gehör o. B. Nase durchgängig, Nervenstämme indolent, Mastoid indolent.

Augen: Kein Lidflattern, Bulbusbewegungen koordiniert, Konjunktiven anämisch. Skleren bläulich-weiß, Pupillen mittelweit, rund, isocor. Direkte und consensuelle Reaktion auf Licht prompt, auf Konvergenz ausgiebig.

Zunge: nicht belegt, Mundschleimhaut blaß; Zahnprothesen. Rachen nicht gerötet, Tonsillen normal.

Hals: stark abgemagert, Schilddrüse leicht diffus vergrößert, Drüsen nicht palpabel.

Wirbelsäule: Kyphose der Thorakalwirbelsäule im Bereiche des 6.—12. Wirbels. Kein Stauchungsschmerz. Keine Druck- oder Klopfempfindlichkeit.

Thorax: symmetrisch, epigastrischer Winkel kleiner als 90 °, Atmung costo-abdominal, symmetrisch. Herzspitzenstoß im 5. I. C. R. in der Medioclavicularlinie. Herztöne laut, der erste Ton nicht rein, systolisches Geräusch. Herzaffektion weist eine Arrhythmia absoluta auf. *Herzgrenzen:* weder nach rechts, noch nach links verbreitert, Herztaille nicht verstrichen.

Rechte Lungengrenzen: vorne oberer Rand der 6. Rippe; in der Axillarlinie 8. Rippe. Hinten: Scapularlinie 10. Rippe; 10. Brustwirbeldorn.

Linke Lungengrenzen: vorne 6. Rippe, Axillarlinie 8. Rippe; hinten Scapularlinie unterer Rand der 10. Rippe, 10. Brustwirbeldorn. Respiratorische Verschieblichkeit gut. Über der ganzen Lunge hört man ein vesikuläres Atmen.

Puls: klein, weich, unregelmäßig, an der Radialis 68, am Herzen mehr Schläge.

Abdomen: weich, nicht druckempfindlich, keine abnorme Dämpfung oder Resistenz. Leber perkutorisch 1 cm unter dem Rippenbogen. Milz nicht palpabel. Inguinale Lymphdrüsen nicht vergrößert. Genitalien äußerlich o. B. Pubes spärlich. Hirci vollkommen fehlend.

Extremitäten: Varizen an beiden Beinen. Ulcera cruris an beiden inneren Malleolen. Keine Ödeme.

Reflexe: Bicepsreflex vorhanden, ebenso Triceps-, Radius- und Ulnarreflex. Bauchdeckenreflex nicht auslösbar. Patellarsehnen-, Achillessehnen- und Plantarreflexe positiv. Babinski negativ.

Keine braunen Pigmentierungen, weder an Händen, Füßen, noch an der Wangenschleimhaut. Kein Haarausfall auf dem Kopfe. Keine Hirci, Pubes spärlich, keine Zähne.

Röntgenuntersuchungen:

Die Schädelaufnahme am 2. III 1936 ergab eine normal große Sella mit Brückenbildung.

Thoraxdurchleuchtung: Schmal, in den unteren Partien bogenförmig eingezogen. Zwerchfell beiderseits flach, mäßig beweglich. Der rechte Sinus entfaltet sich nicht vollkommen, der linke kommt ganz zur Darstellung. Lungenfelder abnorm transparent; Emphysem, Magerkeit. Keine herdförmigen Veränderungen; Kalkschatten in beiden Hili. Intensive Strangzeichnungen von den Hili aus, besonders in das linke Oberfeld, mit eingelagerten Kalkschatten.

Herz von normaler Lage, Größe und Form. Aorta reicht bis zur Clavicula, bei schräger Durchleuchtung nicht verbreitert.

Hinteres Mediastinum frei.

Magen-Darm-Serie vom 16 IV. 1936:

Zwerchfell bewegt sich beiderseits gut, Oesophaguspassage glatt. Der Magen enthält reichlich Nüchternsekret. Schleimhautzeichnung nicht vergröbert. Peristaltik sehr schwach, läuft aber über den ganzen Magen. Das Duodenum erscheint hochgradig verzogen mit Adhäsionen nach rechts zu. Das Duodenum verläuft gewunden und es füllt sich ein fragliches, großes Divertikel, das auch nach 10 Stunden noch gefüllt erscheint. Es kann auch eine retrograde Füllung der Gallenblase sein, weshalb am 21. IV. eine nochmalige Untersuchung vorgenommen wurde.

Für einen Tumor des Magens, sowie für periduodenale Adhäsionen sind röntgenologisch keine Anhaltspunkte vorhanden.

Der *Röntgenbefund* vom 21. IV. spricht für: Multiple Divertikelbildungen im Bereiche des Duodenums mit zwei abnorm großen Divertikeln. Möglicherweise Status nach alter Pankreasnekrose.

Grundumsatzbestimmungen:

I. am 2 III. 1936:

Körpergewicht 35,2 kg.
Kalorienverbrauch pro Minute: 0,973.
Norm nach Dubois: 0,699 Kal./Min.
Norm nach Benedict: 0,714 Kal./Min.
Grundumsatzänderung:
nach Dubois: + 39 %.
nach Benedict: + 36 %.

II. am 20. III. 1936:

Körpergewicht 41,8 kg.
Kalorienverbrauch pro Minute: 0,996.

Norm nach Dubois: 0,749 Kal./Min.
Norm nach Benedict: 0,754 Kal./Min.
Grundumsatzänderung:
nach Dubois: + 33 %.
nach Benedict: + 32 %.

III. am 2. IV 1936:

Körpergewicht 38,6 kg.
Kalorienverbrauch pro Minute: 0,944.
Norm nach Dubois: 0,723 Kal./Min.
Norm nach Benedict: 0,733 Kal./Min.
Grundumsatzänderung:
nach Dubois: + 31 %.
nach Benedict: + 29 %.

Die Grundumsatzsteigerung betrug also anfangs 38 %. Nach zweiwöchiger Bellergal-Darreichung ging sie auf + 32 %, dann nach weiterer zweiwöchiger Dijodtyrosingabe auf + 30 % zurück.

Blutbild:

am 26. II. 1936:

Erythrozyten: 5 600 000. Hb-Wert: 70 %.
Färbeindex: 0,62.
Leukozyten: 8 100. Davon 84 % Segmentkernige, 3,5 % Stabkernige, 0,5 % Eosinophile.
Lymphozyten: 7 %.
Monozyten: 5 %.
Keine Myelozyten, keine Basophilen, keine Plasmazellen.

am 3. III. 1936:

Erythrozyten: 4 588 000, Sahli 75 %, Färbeindex: 0,82.
Leukozyten: 9 700 Davon 79,7 % Segmentkernige, 2,3 % Stabkernige, 0,3 % Eosinophile.
Lymphozyten: 10,0 %.
Monozyten: 7,7 %.
Keine Myelozyten, keine Basophile, keine Plasmazellen.
Ganz leichte Anisozytose und Poikilozytose. Blutplättchen und übriges Bild o. B.

am 26. III. 1936:

Erythrozyten: 3 568 000, Sahli 60 %, Färbeindex: 0,85.
Durchmesser der roten Blutkörperchen: 7,7 u nach Bock.
Leukozyten: 5 500. Davon 80,0 % Segmentkernige, 0,3 % Stabkernige, 0,7 % Eosinophile.
Lymphozyten: 13,7 %.
Monozyten: 5,3 %.
Keine Myelozyten, keine Basophilen, keine Plasmazellen.
Leichte Aniso-, Poikilo- und Megalozytose. Angedeutete Polychromasie. Wenig Plättchen.

Senkungsreaktion:

nach 1 Stunde	39 mm
nach 2 Stunden	58 mm
nach 24 Stunden	96 mm

Leukozytenschicht 2 mm dick.

Funktionsprüfung:

für Magensaft- und Gallensekretion, vom 27. II. 1936:

Alkoholprobetrunk:

nach 10 Minuten	10 ccm Magensaft	1 H CL	Defizit
nach 20 Minuten	10 ccm Magensaft	4 H CL	Defizit
nach 30 Minuten	5 ccm Magensaft	sauer gegen Lackmus.	

Dann keinen Magensaft mehr erhalten.

Duodenalsondierung: 15 ccm Duodenalsaft, grüngelb, klar, von saurer Reaktion. Nach Einspritzung von 20 ccm 30 % Magnesiumsulfat- Galle, 20 ccm braungelb, klar, alkal.

Mikroskopischer Befund:

Magensaft: nativ, wenig Epithel, wenig Stäbchen. Grampositive Kokken, negative Kokken und Diplokokken.

Duodenalsaft: Rote Blutkörperchen selten, Kokken und Diplokokken selten. Wenig Stäbchen, wenig Pilzfäden (Soor), Detritus.

Galle: Wenig weiße Blutkörperchen, Pilzfäden (Soor) wenig, Stäbchen wenig (Coli-Art).

Kultur:

Magen: erste und zweite Platte steril.

Duodenalsaft: erste Platte: eine Coli-Kultur. Gramnegative bewegliche Stäbchen (Bact. Coli), daneben positive Kokken, positive Diplokokken. Wenig positive Pilzfäden.

Galle: erste Platte Coli-Kultur. Gramnegative bewegliche Stäbchen (Bact. Coli).

Zuckerbelastungsprobe vom 6. III. 36:

Blutzucker nüchtern: 68 mg%.

Einnahme von 20 g Traubenzucker in 100 ccm Wasser,

Blutzucker nach 10 Minuten 97 mg%, nach 20 Minuten 104 mg%, nach 30 Minuten 118 mg%, nach 45 Minuten 136 mg%, nach 60 Minuten 135 mg%, nach 90 Minuten 112 mg%, nach 120 Minuten 97 mg%.

Wasserversuch vom 11. III. bis 12. III. 36:

Nüchterngewicht, d. i. vor dem Versuch: 39 kg,

Gewicht nach dem Versuch: 38,700 kg.

Um 7.30 Uhr bekam Patientin eineinhalb Liter Lindenblütentee.

Nach eineinhalb Stunden wurden ausgeschieden: 90 ccm, spez. Gewicht 1010, nach $2\frac{1}{2}$ Stunden, um 10 Uhr: 100 ccm, spez. Gewicht 1006.

Von 8.30 Uhr bis 10 Uhr wurden 190 ccm ausgeschieden.

Um 10.30 Uhr	80 ccm Fl.	spez. Gewicht	1005
Um 11.30 Uhr	90 ccm Fl.	spez. Gewicht	1005

Von 8.30 Uhr bis 12 Uhr 360 ccm.

Um 13.00 Uhr	110 ccm Fl.	spez. Gewicht	1005
Um 14.30 Uhr	30 ccm Fl.	spez. Gewicht	1011
Um 18.30 Uhr	90 ccm Fl.	spez. Gewicht	1015
Um 20.00 Uhr	30 ccm Fl.	spez. Gewicht	1006
Um 7.00 Uhr	180 ccm Fl.	spez. Gewicht	1017

Gesamtmenge: 800 ccm ausgeschieden, spez. Gewicht 1013.

Galaktoseprobe (mit 40 g Galaktose):

Nach 2 Stunden 60 ccm Harn, Nylander positiv, Zucker 1,67 %, entspricht 0,66 g Galaktose.

Nach 4 Stunden 80 ccm Urin, Nylander positiv, Zucker 2,14 %, entspricht 1,11 g Galaktose.

Nach 24 Stunden 270 ccm Urin, Nylander negativ.

Gesamtausscheidung: *1,77 g Galaktose.*

Augenhintergrund:

Beiderseits temporaler Conus. Papille scharf. Zahlreiche feine schwarze Pigmentflecken.

Elektrokardiogramm (vom 17. III. 36):

Herzaktion regellos unregelmäßig. P-Zacke fehlt. Flimmerwellen. Hauptschwankung in allen Ableitungen klein. T 1 positiv, T 2 negativ, T 3 flach negativ.

Diagnose: Vorhofflimmern, Arrhythmia absoluta.

Blutproben:

Bilirubin: im Serum normal.

Fleckungsreaktion nach *Takata:* positiv.

Cholesterin: freies 80 mg%, Gesamt 130 mg%, verestertes 50 mg%.

Wassermann-Probe im Blut: vom 24. II. 1936: negativ.

Blutdruck:

Bei Bettruhe 98/55 mm Hg. Gleich nach dem Auskleiden: 120/60 mm Hg, nach Treppensteigen (ein Stockwerk): 125/50, nach einer halben Stunde Bettruhe: 100/50 mm Hg.

Harnbefund: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilinogen nicht vermehrt, Urobilin normal, Diazo negativ.

9. *III.* Subjektiv ordentliches Befinden, Besserung des Appetites, geringe Gewichtszunahme (38 kg). Klage über Schmerzen in beiden Beinen: Plattfüße. Beiderseits Varicositäten der Beine mit alten pigmentierten Narben von Ulcera cruris. Therapie: Massage, Einbinden der Beine. *Temperatur:* 37 °; *Puls:* 86; *Harn:* 200 ccm mit dem spez. Gewicht 1013.

13. *III.* Pat. gibt an, sich bei vegetarischer Kost besser zu fühlen als bei normaler. Gewichtszunahme. Subjektiv gutes Befinden. *Temperatur:* 36,7 °; *Puls:* 68; *Körpergewicht:* 40 kg; *Harn:* 400 ccm, spez. Gewicht 1015.

19. *III.* Unregelmäßige Herzaktion, kein sicheres Geräusch. *Temperatur:* 36,9 °; *Puls:* 48; *Harn:* 2000 ccm, spez. Gewicht 1018.

21. *III.* Reduzierung der Digitalisdosis von 2 Zäpfchen (2 × 1, 5 Fol. Dig.) auf ein Zäpfchen wegen langsamen Pulses (55). Gewichtsanstieg in 2 Tagen um 3 kg und zunehmende Beinödeme. Erhöhung der Euphyllindosis von 1 auf 2 Zäpfchen. *Temperatur:* 35,9 °; *Körpergewicht:* 44,1 kg; *Harn:* 1100 ccm.

23. *III.* Abendliche Knöchelödeme; Puls- und Herzfrequenz sehr niedrig. Deshalb keine Steigerung der Digitalis, sondern Euphyllinsuppositorien. Ständige Gewichtszunahme. *Temperatur:* 36,9 °; *Harn:* 1000 ccm, spez. Gewicht 1008.

30. *III.* Bei Bettruhe verschwinden die Ödeme. Sinken des Gewichts (von 41 kg auf 40 kg, dann nach 5 Tagen auf 39 kg). Therapie: Digitalis, Euphyllin, salzlose Kost, Dijodtyrosin. Alle 2 Tage 2 ccm Campolon. Puls (64) unregelmäßig, kein Defizit an der Peripherie. Bradykardie, deshalb wenig Digitalis. *Temperatur:* 37,1 °; *Harn:* 1850, spez. Gewicht 1013.

6 *IV.* Ödeme verschwunden. Pat. wird kurze Zeit aufstehen gelassen. Langsame regellose Herzaktion, kein Defiziet an der Peripherie. *Temperatur:* 36,8 °; *Puls:* 60; *Gewicht:* 39 kg; *Harn:* 1700 ccm.

9. *IV.* Kreislauf in Ordnung, keine Ödeme, auch nicht beim Aufstehen. Pulsfrequenz niedrig (60), kein Defizit an der Peripherie. Herzaktion regellos unregelmäßig. ***Benzidinprobe*** im Stuhl negativ. *Temperatur:* 37 °; *Gewicht:* 40,4 kg; *Harnmenge:* 1000, spez. Gewicht 1014.

14. *IV* Trotz ordentlichem Appetit sinkt das Gewicht wieder (39 kg). Arrhythmia absoluta unverändert. Kein Pulsdefizit an der Peripherie. Wegen Bradycardie Digitalis verringert, keine Ödeme. Keine sicheren Herzgeräusche. Blutdruck unverändert niedrig: 95/65 bezw. 105/75. *Temperatur:* 37,1 °; *Puls:* 74; *Harn:* 800, spez. Gewicht 1013.

20. *IV.* Aus vollem Wohlbefinden, nach einer nochmaligen, glatt vertragenen Röntgenuntersuchung um 11 Uhr plötzliche Reaktionslosigkeit. Pat. gibt keine Antwort mehr, schaut aber auf Anruf her. Sie läßt nicht unter sich. Alle Extremitäten werden normal bewegt. Die Haut ist leicht feucht an der Innenfläche der Oberschenkel. Keine Zuchungen. Auffälliger Blutdruckanstieg auf 140/70. Puls regellos unregelmäßig. Frequenz: 80. Alle normalen Reflexe lebhaft auslösbar. Babinski beiderseits nicht sicher auslösbar, keine pathologischen Reflexe, keine Kloni, keine Asymmetrie des Gesichtes. Aderlaß, Injektion von 10 ccm 30 % Traubenzuckerlösung. Im

Laufe des Nachmittags unveränderter Befund. Pat. spricht nicht, schaut aber auf Anruf her. Der linke Mundwinkel steht etwas tiefer als der rechte. Die Zunge scheint wenig nach links abweichend im Munde zu liegen, wird weder auf Aufforderung noch auf Vormachen hin herausgestreckt. Pat. bewegt alle 4 Extremitäten spontan aber wenig; sie läßt nicht unter sich, muß katheterisiert werden.

Muskeltonus beiderseits gleich, nicht erhöht. Weiterer Blutdruckanstieg auf 155/85 mm Hg. Am Abend deutlicher Babinski, keine anderen pathologischen Reflexe.

Am Abend ist eine bläulich livide Verfärbung des äußeren Randes des rechten Fußes aufgetreten, subacute Blutung, ferner zahlreiche dunkelblaurote Petechien an beiden Knöchelgegenden. Hauttemperatur beiderseits gleich. Herzaktion stark beschleunigt, regellos unregelmäßig, lautes Systol-Geräusch über dem Herzen. Pulsdefizit: Herz 148/Min., Radialis: 121/Min. Therapeutisch: Azetylcholin, Coramin. Blutzucker 164 mg% bis 162 mg%. Später ist der rechte Unterschenkel bis zur Mitte bläulichrot marmoriert, fühlt sich kalt an, keine Pulsationen der Arteria dorsalis pedis zu fühlen. Links ist sie deutlich.

Sonst: Tachykardie, regellose Herzaktion. Euphyllin, Traubenzucker, Coramin. (Temperatur: früh 38 °, abends 36,8 °). Gewicht am 18. IV.: 39,6 kg.

21. IV Die blaue Verfärbung des rechten Beines hat sich bis zur Mitte des Oberschenkels ausgedehnt, das Bein fühlt sich kalt an, der Fuß steht in starker Plantarflexion. Kein Plantarreflex, kein Babinski, Patellarsehnenreflex undeutlich auslösbar. Blaue Marmorierung am linken Vorderarm und Hand Herzaktion 160, regellos unregelmäßig, Tachypnoe. Puls kaum mehr zu fühlen, Temperaturanstieg auf 38,9 °. Blutdruck um 8 Uhr 125/85.

Exitus letalis um 19 Uhr 50 Minuten.
Tod an Kreislaufschwäche. Ante mortem Embolien im rechten Bein, linker Hand.

Diagnose: Trotz einzelner, nicht in das Gesamtbild passender Züge (erhöhter Grundumsatz, Verlauf der Blutzuckerbelastungskurve) stellen wir die Diagnose einer hypophysären Kachexie, ferner Myodegeneratio cordis, Arrhythmia absoluta mit Embolien.

Sektionsdiagnose:

Den Sektionsbefund verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Professors Dr. *Werthemann*, Vorsteher des Pathologischen Institutes der Universität Basel.

Thrombose im linken Herzohr mit Embolie in der rechten Arteria femoralis in Höhe des oberen Drittels des Femur. Starke

Stauung und Schwellung der rechten unteren Extremität. Frische große anämische Infarkte der Nieren, bei alten Infarktnarben. Großer älterer anämischer Infarkt der Milz. Braune Erweichungszysten der Stammganglien, auf der rechten Seite im Gebiet des Putamen, der Capsula externa und der Inselrinde. Vereinzelte Embolien auch in größeren Ästen der Arteria hepatica.

Multiple feine Schwielenbildungen der Herzmuskulatur, bei brauner Atrophie des Myocards. Mäßige Dilatation der rechten Kammer. Vereinzelte Thrombenbildungen frischer Natur auch im rechten Herzohr. Braun indurierte Stauungslungen bei Emphysem derselben. Frische kleine Bronchopneumonien des rechten und linken Unterlappens. Braune Atrophie und trübe Schwellung sowie Dissoziation der Leber. Raumfurchen der Leber. Fibrosis der Leberkapsel. Stark pigmentierter Stauungskatarrh des Magen-Darmtraktus. Multiple Divertikel des Duodenum sowie im Jejunum. Verwachsungen des Magens mit dem Querdarm. Verwachsungen im Gebiet des Pankreaskopfes. Ausgedehnte Verwachsungen beider Lungen, besonders des rechten Unterlappens. Leichte Lockerung der Milz. Organisierter Thrombus der linken Vena femoralis. Trübe Schwellung der Nieren. Leichte Osteoporose des Skelettsystems. Hydrocephalus internus und leichter Hydrocephalus externus. Endotheliom der Dura im Bereich des Processus clinoideus anterior und posterior. Atrophie der Hypophyse infolge des Endotheliomes.

Hypertrophie der Nebennieren. Starke Atrophie der Brustdrüsen, geringere des inneren Genitales. Kropfknoten der Schilddrüsen. Starke Abmagerung (möglicherweise durch Hypophyse bedingt).

Sektionsprotokoll im Auszug:

Leiche einer kleinen, stark abgemagerten Frau in nicht sehr stark ausgebildeter Totenstarre. Die rechte untere Extremität ist bis ziemlich genau in die Mitte des Unterschenkels stark rotbräunlich verfärbt. An beiden Unterschenkeln braune Pigmentationen bei narbiger Einbeziehung der Haut. Schambehaarung nur gering entwickelt. Bauchdecken etwas kahnförmig eingezogen. Die Haut ist blaß fahl-gelblich, im Gesicht gleichmäßig etwas gelb-bräunlich verfärbt.

Kiefer zahnlos und atrophisch. An den Mundschleimhäuten lassen sich keine braunen Pigmentationen feststellen.

Beide Pupillen übermittelweit, rund, Haupthaar, zart, dunkel-bräunlich, ziemlich stark ergraut.

Die Muskulatur am Stamm ist gering ausgebildet, das Fettpolster der Bauchdecken in einer dünnen Schichte von wenigen Millimetern.

Die Brustdrüsen sind ganz klein, weiß-faserig, lassen einzelne kleine Zysten erkennen. Achselgruben frei von durchtastbaren Lymphknoten.

Die Hypophyse ist klein, tief eingesunken und zeigt eine Zyste.

Das Gewebe ist sehr weich. Unmittelbar am Türkensattel gegen den rechten Opticus zu findet sich ein weicher zottiger Tumor, von der Dura mater ausgehend. Es geht dieser sehr wenig gegen das Hirngewebe vor, dagegen deutlich gegen die Hypophyse.

Mikroskopischer Befund:

Die Hypophyse ist stark zusammengedrückt, atrophisch. Im Zwischenlappen ein alter Blutungsherd, auch im Vorderlappen. Zellen des Vorderlappens atrophisch. Eosinophile Zellen selten gegenüber den Hauptzellen und den basophilen.

Auffallend ist bei der allgemeinen Atrophie des Vorderlappens, daß einzelne Hauptzellen stark vergrößert sind. Es kommt zu einer leichten Granulation des Plasmas und zu einer schwach sauren Reaktion.

Im Hinterlappen gegen den Zwischenlappen zu größere Schwärme basophiler Elemente zwischen den Nervenfasern. Viele Zellen nicht differenzierbar, Übergangszellen.

Die Hypophyse zeigt eine Eindellung. In einem Übersichtsschnitt kann man unmittelbar im Bereich der Eindellung nachweisen, wie der edotheliomatöse Tumor gegen die Hypophyse zu vorwächst und hier diese Delle bedingt hat. Es handelt sich somit nicht um eine eigentliche Zyste, sondern um eine Verdrängung des Hypophysengewebes mit Eindellung durch das vorwachsende Endotheliom.

Die Schilddrüse: fibrös, ausgedehnt, verödet, hyalinisiert, wenig eingedicktes Kolloid, kleine Follikel.

Ovar: in mehreren Stufen ziemlich atrophisch mit hyalinen Sklerosen, besonders in segmentförmiger Anordnung in der Rinde, starke Sklerosierung der Gefäße, kein eigentliches Rete ovarii, paraganglionäre Zellen äußerst spärlich.

Leber: fleckförmig leicht verfettet, gestaut.

Herzmuskel: ziemlich stark von Schwielenbildungen durchsetzt, keine Verfettung, leichte braune Atrophie, an einzelnen Stellen ist die Schwielenbildung ausgesprochen.

Diskussion.

Da die Grundumsatzänderung eines der Hauptsymptome der Kachexie darstellt, möchte ich mit der Besprechung derselben die Diskussion beginnen.

Die Grundumsatzbestimmung wurde bei unserer Patientin einigemale vorgenommen. Die Untersuchung vom 2. III. ergab

einen Kalorienverbrauch von 0,937 pro Minute, das ist 56,28 Kalorien in der Stunde. Da das Gewicht der Patientin 35,2 kg betrug, bedeutet der ermittelte Sauerstoff- und Kalorienverbrauch eine Erhöhung des Grundumsatzes und zwar nach Dubois um 39 % und nach Benedict um 36 %. Auch die am 20. III. vorgenommene Untersuchung fand den Grundumsatz beträchtlich erhöht (nach Dubois um 33 %, nach Benedict um 32 %).

Die Bestimmung des Grundumsatzes vom 2. IV. stellte ebenfalls eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches fest (nach Dubois um 31 %, nach Benedict um 29 %).

Nach der Meinung der meisten Autoren gehört dem Bilde der hypophysären Kachexie als Charakteristikum nicht eine Erhöhung, sondern eine Herabsetzung des Grundumsatzes an. *Julius Bauer* gibt an, daß gelegentlich sogar eine ganz extreme Herabsetzung des N-Umsatzes und Sauerstoffverbrauches beobachtet wurde. Auch nach *Eppinger* soll der Grundumsatz öfters beträchtlich vermindert sein. *Zondek* konnte in einem Fall der hypophysären Kachexie einen so geringen Grundumsatz feststellen, wie er in keinem anderen Fall und bei keinem andersartigen Krankheitsbild auftreten kann. Er beobachtete einen Verbrauch von 69 ccm Sauerstoff pro Minute. Wie aus den obigen Bemerkungen hervorgeht, paßt die Grundumsatzerhöhung unserer Pat. nicht in das Bild der *Simmond*'chen Krankheit, bezw. nicht zu ihrem typischesn Verlauf.

Die am 26. II. vorgenommene Blutuntersuchung ergab 5 600 000 Erythrozyten, Hämoglobin 70 %, also einen Färbeindex von 0,62. Die Verminderung des Hb., Färbeindex und die leichte Anisozytose, sowie Poikilozytose zeigen eine sekundäre Anämie an. Bei den folgenden Untersuchungen fiel der Hämoglobingehalt auf 60 %. Diese mäßige Anämie findet man nach *Bauer* regelmäßig bei der *Simmond*'schen Krankheit. *Keilman, Jacob* und auch *Graubner* in seiner Sammlung mehrerer Fälle, wiesen das Vorkommen einer schwachen bis mittelstarken Anämie nach. *Müller* fand bei der hypophysen Kachexie einen Hämoglobinwert von 25 % (!) und 1,2 Millionen rote Blutkörperchen, verbunden mit einer beträchtlichen Leukopenie (2000). Die Anämie und Leukopenie werden durch das Ausbleiben jeglicher von der Hypophyse oder vom Zwischenhirn ausgehenden Wachstumsreize erklärt, wobei das myeloische System völlig versagt (*Müller*).

Unsere Pat. dagegen zeigte neben der sekundären Anämie eine normale Leukozytenzahl von 8000 am 26. II.; von 9700 am 3. III.; von 5500 am 26. III.

Sie wies dabei eine leichte Erhöhung der neutrophilen Leukozyten und eine Verminderung der Lymphozyten und der eosinophilen Zellen, sowie einen gänzlichen Mängel an basophilen Zellen auf.

Der Blutdruck betrug bei Bettruhe 98/55 mm Hg.; nach Treppensteigen 125/50 mm Hg. Das ist für eine Frau im Alter von 46 Jahren deutlich erniedrigt.

Den Nüchternwert des Blutzuckers honnte man mit 68 mg% bestimmen, der normale Wert beträgt bekanntlich 80—100 mg%. Der Blutzucker war also deutlich herabgesetzt.

Der niedrige Blutdruck und der verminderte Blutzucker sprechen als typische Symptome für die Diagnose hypophysäre Kachexie.

Atypisch hingegen verlief die Zuckerbelastungsprobe. Nach der Einnahme von 20 g Traubenzucker stieg der Blutzucker im Verlauf von 10 Minuten von 68 auf 97 mg%, nach 20 Minuten auf 104 mg% und erreichte sein Maximum nach 45 Minuten mit 136 mg%, blieb aber nach 2 Stunden noch auf der Höhe von 97 mg%.

Es fällt auch der ungewöhnliche Anstieg des Blutzuckers auf, der fast den Doppelwert des Ausgangswertes erreichte.

Hautschmann (Danzig) beschreibt einen Fall der hypophysären Kachexie bei einem 35 jährigen Mann, der ähnlich wie unsere Pat., Todesfälle an Diabetes in der Familie anamnestisch angibt, und der auch eine Verminderung des Blutzuckers besaß, bei welchem es aber trotz reichlicher Zufuhr von Traubenzucker nicht gelang, den Blutzucker auf normaler Höhe zu halten.

Die niedrigen Blutzuckerwerte bei hypophysärer Kachexie werden von verschiedenen Autoren auf das Fehlen des kontrainsulär wirkenden HVL-Hormons zurückgeführt.

Unsere Pat. wies einen guten Appetit auf, klagte über keinen Brechreiz, hatte regelmäßigen Stuhl und gute Diurese. Der Magensaft zeigte ein HCL-Defizit, bei der Probe mit Lackmuspapier jedoch war die Reaktion deutlich sauer. Nach den Angaben der meisten Autoren, wie *Keilman, Bauer* und anderer, zeigen die meisten Kranken im Gegensatz zu unserer Patientin neben Achylie einen schlechten Appetit und starken Brechreiz.

Was das Allgemeinbefinden betrifft, so wies die Pat. ein vollkommen klares Bewußtsein auf. In vielen Fällen wurden hingegen Halluzinationen und Verwirrtheitszustände beschrieben (*Keilmann*).

Weiter wurde bei unserer Pat. erhoben: Starke Abmagerung, Blässe der Haut, keine Zähne, schütteres Haar. Diese letzten vier Symptome werden von allen Autoren als zum Bilde der hypophysären Kachexie gehörig bezeichnet.

Ferner wies die Pat. Untertemperaturen bis 35,7° und ein Untergewicht von 39 kg auf. Ein durchgeführter Wasserversuch ergab eine ziemlich beträchtliche Retention und Isosthenurie. Die Pat. schied nach 24 Stunden von eineinhalb Liter eingenommenen Lindenblütentees 800 ccm aus (Sp. Gew. 1013). Man könnte diese Erscheinung auf das Herzleiden der Patientin, eventuell auch auf renale Störungen beziehen, andererseits wiesen jedoch *Graubner* und *Jungmann* nach, daß temporäre Störungen im Salz- und Wasserstoffwechsel der hypophysären Kachexie zu finden sind.

Die Patientin litt an einer Herzinsuffizienz, auf die auch die mehrere Male auftretenden abendlichen Ödeme zurückzuführen sind. Sie wurde deswegen mit Digitalis und Euphyllin behandelt. Ihr Tod erfolgte durch K r e i s l a u f s c h w ä c h e.

Außer den Herz- und Kreislaufmitteln bekam die Patientin noch Progynon, ein stand. Follikelhormonpräparat. Viele Erfolge wurden in der Therapie der hypophysären Kachexie mit Hypophysenvorderlappenpräparaten („Präphyson“) erzielt. *Kylin* in Schweden unternahm in 23 Fällen von *Simmond*'scher Erkrankung Transplantationen von Kalbshypophysen und erzielte dabei in 12 Fällen völlige Heilung, in 6 Fällen eine Besserung.

Die bei der Autopsie erhobene pathologisch-anatomische Diagnose stellt eine Thrombose im linken Herzohr mit Embolie in der rechten Arteria femoralis fest, weiter mehrere Embolien in den Ästen der Arteria hepatica, braune Atrophie des Myocards und mäßige Dilatation der rechten Kammer. Es handelt sich also um eine Herz- und Kreislaufschwäche, die auch die Ursache des Todes war.

Die Veränderungen an der Hypophyse, wie die der anderen Drüsen innerer Sekretion, wurden bei der autoptischen Diagnosestellung erst in zweiter Linie behandelt. Es wurde eine Atrophie der Hypophyse, hervorgerufen durch ein Duraendotheliom, sowie

Zystenbildungen, die ebenfalls durch diesen Tumor verursacht sein sollen, gefunden. Die Schilddrüse war ein wenig verödet, die Keimdrüsen atrophisch. Zu dieser Atrophie kam es wahrscheinlich sekundär, im Anschluß an die Hypophysenkrankheit.

Differentialdiagnostisch könnte noch pluriglanduläre Insuffizienz in Betracht kommen. Da aber die Pat. weder die Zeichen der Kachexie strumipriva (Myxödem), noch die des Morbus Addisoni (Pigmentierung der Haut und Schleimhäute) aufwies, müssen wir den Fall als hypophysäre Kachexie *Simmonds*' bezeichnen, was auch autoptisch bestätigt wurde.

Zusammenfassung.

Es handelt sich im vorliegenden Falle um eine hypophysäre Kachexie, die atypisch verlief. Dem gewöhnlichen Krankheitsbild entsprechen: Untergewicht, Untertemperatur, Adynamie, das Fehlen der Zähne, der Achsel- und Schamhaare, das schüttere Haupthaar, die Anämie, der verminderte Blutzucker und Blutdruck, eventuell das Salzsäuredefizit im Magensaft.

Atypisch sind: Grundumsatzerhöhung, hohe und protrahierte Zuckerbelastungskurve, relativ gutes Allgemeinbefinden, guter Appetit. Die Autopsie ergab: ein Duraendotheliom, welches gegen die Hypophyse zu vorwächst, und Zystenbildungen in der Hypophyse selbst.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. *Rudolf Staehelin* für die Anregung zu dieser Arbeit und für das freundliche Überlassen des Materials, und Herrn Dr. *Werner Tschopp* für seine gütige Mithilfe, meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

Bauer Julius: Innere Sekretion. Ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. 299, J. 1927. Verlag Julius Springer, Wien und Berlin.

Boenheim und *Heinmann:* Beitrag zur Klinik der hypophysären Kachexie. Dtsch. Med. Wochenschr. 1818, J. 1930 (Praemedicus Nr. 29). Verlag Georg Thieme.

Dietrich Albert: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, *II*, 378, J. 1938, IV. Auflage. Verlag S. Hirzel in Leipzig.

Eppinger Hans: Die Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. Lehrbuch der inneren Medizin, *II*, 219, J. 1936, III. Auflage. Verlag Julius Springer, Berlin.

Graubner, W.: Die hypophysäre Kachexie. Zeitschr. f. klin. Med. *CI*, 294, J. 1925.

Hautschmann L.: Beitrag zu den Stoffwechselstörungen bei Hypophysenvorderlappenausfall. Endokrinologie, *XVI*, 129, J. 1936.

Hirsch Max: Handbuch der inneren Sekretion. *I*, 958, 1932. Verlag Kurt Kabitsch, Leipzig.

Herman K.: Neue Erfahrungen mit der Simmond'schen Krankheit. Münchn. Med. Wochenschr. (Heft 37), 1460, J. 1934.

Jacob A.: Zwei Fälle von Simmond'scher Krankheit. (Kongreßzentralbl. f. d. ges. innere Med. *XXXII*, 179, J. 1924). Virchow's Archiv f. Path. Anatomie, *CCXLVI*, 151, J. 1923.

Keilman K.: Kongreßzentralbl. *XXV*, 367, J. 1932. Zentralbl. f. Pathologie u. path. Anatomie, *XXXIII*, 113, J. 1922.

Kylin Eskil: Kongreßzentralbl. *LXVII*, 571, J. 1932.
Kongreßzentralbl. *LXV*, 364, J. 1932.
Kongreßzentralbl. *LXXXVII*, 562, J. 1936.
Kongreßzentralbl. *XC*, 360, J. 1937.
Endokrinologie *XIX*, 97, J. 1937.

Müller Pius: Neuro-endocrines System und Blutbildung. Endokrinologie *XVIII*, 73, J. 1937.

Roland L. Tauber: Zur Kenntnis der Simmond'schen Krankheit. Med. Klinik (Heft Nr. 39), 1499, J. 1927.

Silver S.: Simmond's Disease. Endokrinologie *XVI*, 128, J. 1936.

Schereschewskij N.: Zur Symptomatologie und Diagnostik der Simmond'schen Krankheit. Kongreßzentralbl. *XII*, 735, J. 1926.